**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Меропенема тригидрат ФС**

**Меропенем**

**Meropenemum trihydricum Вводится впервые**

(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Гидроксиэтил]-3-{[(3*S*,5*S*)-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-кар­бо­новой кислоты тригидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C17H25N3O5S·3H2O | М.м. 437,5 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % меропенема в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. От белого до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим или умеренно растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96% и в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца меропенема тригидрата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От –21 до –17 в пересчёте на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл 5 % раствора натрия гидрокарбоната должен быть прозрачным.

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,0 до 6,0 (1,0 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.Все растворы используют свежеприготовленными.

*Смесь растворителей*. К 1,0 мл триэтиламина прибавляют 900 мл воды для хроматографии. Доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 5,0 и доводят объём раствора водой до 1 л.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—смесь растворителей 7:100.

*Испытуемый раствор.* 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

 *Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 10 мл испытуемого раствора выдерживают в течение 20 мин при температуре 60 °С.

 Примечание.

 Примесь А: (4*R*,5*S*)-5-[(1*S*,2*R*)-2-Гидрокси-1-карбоксипропил]-3-{[(3*S*,5*S*)-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-4-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота, CAS 1053703-36-8;

 примесь В: (4*R*,5*S*,6*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-[(2*S*,3*R*)-3-Гидрокси-4-{[(3*S*,5*S*)-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-5-карбокси-3-метил-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]-бутаноил]-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 166901-45-7.

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм; силикагель октадецилсилильный**,** деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм;  |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

 *Идентификация примесей***.** Для идентификации пиков примесей А и В используют раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Меропенем – 1 (около 7 мин, примесь А – около 0,5, примесь В – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси А и меропенемом должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножается на 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);;

- суммарная площадь пиков всех примесей, кроме А и В, не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения А (менее 0,05 %).

**Вода.** От 11,4 % до 13,4 %.(ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска).

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 20 мг меропенема тригидрата в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,125 ЕЭ на 1 мг меропенема тригидрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца меропенема тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца.

Содержание меропенема в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика меропенема на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика меропенема на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца меропенема тригидрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %.  |
|  | *P* | – | содержание меропенема в стандартном образце меропенема тригидрата, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.